Zo 126 N. 3
1903
Lane Medical Library

Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Wirkung der Antipyretika.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

Freitag, den 10. Juli 1903, Mittags 12 Uhr,

öffentlich vortragen wird

Walther Eckhardt
approb. Arzt
aus Eisleben.

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1903.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle.

Referent: Prof. Dr. von **Mering.**

von Mering,
z. Zt. Decan.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0131

Die Untersuchungen über das Wesen des Fiebers sind auch heute noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Die verschiedensten Ansichten werden vertreten, und damit mag es zusammenhängen, dass auch die Anschauungen über die Art der Fieberbehandlung einem häufigen Wechsel unterworfen waren. Mit dem Aufblühen der pharmazeutischen Industrie und der Einführung auf chemischem Wege künstlich dargestellter Antipyretica nahm eine umfangreiche Anwendung derselben in allen fieberhaften Zuständen überhand. In neuerer Zeit ist man von dieser wahllosen Verwendung künstlicher Fiebermittel so ziemlich zurückgekommen und beschränkt sich bei ihrer Benutzung auf die für sie geeigneten Fälle, deren es in der Praxis nicht wenige giebt. In zahlreichen Fällen sind die Antipyretica auch heute noch für uns unentbehrlich. Das Studium neuer Antipyretica muss deshalb als ein eminent praktisches bezeichnet werden. Wird doch dadurch eine immer grössere Vertiefung unserer Kenntnisse über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Antipyretica erreicht und damit das Ziel immer näher gerückt, neben dem Antipyrin ein brauchbares lösliches Fiebermittel zu finden, dem die manchmal etwas unangenehmen Eigenschaften des Antipyrins fehlen.

Aus der v. Mering'schen Schule sind eine Reihe von Arbeiten über diesen Gegenstand hervorgegangen. Diesen schliesst sich die nachfolgende durch Untersuchuug der drei neuen Fiebermittel: 1. Oxyacetanilid, 2. Acetessigsäureanilid, 3. Acetessigaetherphenetidid an.

Bevor ich jedoch über die von mir mit diesen Mitteln gemachten Versuche berichte, sei es mir gestattet, im Anschluss an eine von rein chemischen Gesichtspunkten ausgehende Zusammenstellung fast aller wichtigsten bisher unter-

suchten künstlichen Fiebermittel auf die bisherigen Resultate der Forschungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und antipyretischer Wirkung etwas näher einzugehen.

Zwei Körper mit antipyretischen Eigenschaften lassen sich in ein nach chemischen Gesichtspunkten aufgestelltes System nicht unterbringen, das Chinin und der Aethylalkohol.

Das **Chinin,** ein Alkaloid von bisher nicht bekannter Struktur, war der Ausgangspunkt aller antipyretischen Untersuchungen.

Der **Aethylalkohol,** der bekannteste Oxykörper der Fettreihe, von der Formel $CH_3 - CH_2(OH)$, wird vom fiebernden Organismus in ganz ungeheuren Quantitäten ohne Schaden vertragen. Der Alkohol ist vor allem ein Excitans, dessen der Organismus im Fieber oft notwendig bedarf. Im Gegensatz zu anderen Mitteln wird der Alkohol im fiebernden Organismus vollständig verbrannt. Für den im Fieber erhöhten Stoffwechsel liefert der Alkohol das notwendige Verbrennungsmaterial. Es tritt dabei im Organismus aber durch die stärkere Verbrennung nicht etwa eine weitere Überhitzung des Organismus ein, sondern der Alkohol bietet dem Organismus Ersatz für das Verbrennungsmaterial, was er sich sonst selbst entziehen müsste.

Ausserdem wirkt der Alkohol antiseptisch wie Chinin und Salicylsäure und ist schliesslich ein hervorragendes Diureticum.

Die übrigen zahlreichen bisher untersuchten Fiebermittel, habe ich versucht, auf Grund ihrer chemischen Struktur in folgende Klassen unterzubringen:

I. **Aromatische Carbonsäuren.**
II. **Phenole.**
III. **Derivate des Chinolin.**
IV. **Derivate des Anilin.**
V. **Derivate des p-Amidophenol.**
VI. **Urethane.**
VII. **Phenylhydrazin-Derivate.**

I. Klasse: Aromatische Carbonsäuren.

C_6H_5-COOH	**Benzoësäure**	Wirkt antipyretisch, keine Vorzüge gegenüber der Salicylsäure.
$C_6H_4\begin{cases}OH\\COOH\end{cases}$	**Salicylsäure**	Specificum gegen Gelenkrheumatismus, ebenso ihre Derivate, vor allem Natr. salicylicum. Kolbe, Buss, Binz u. a.
$C_6H_4\begin{cases}OCH_3\\COOH\end{cases}$	**Anissäure**	Wirken antipyretisch, doch keine Vorzüge gegenüber der Salicylsäure.
$C_6H_3\begin{cases}CH_3\\OH\end{cases}-COOH$	**Kresotinsäure**	

II. Klasse: Phenole.

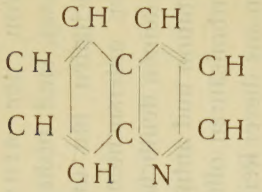
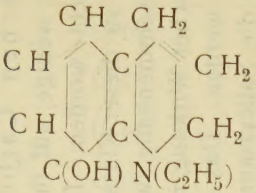
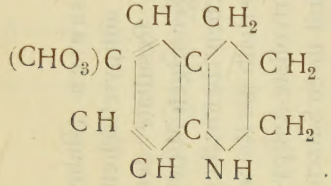
C_6H_5-OH	**Phenol**	Antipyretisch wirksam, dabei starke antiseptische Eigenschaften. Beseitigt bei Typhus — neben seiner antipyretischen Wirkung — Diarrhöen und Meteorismus, aber mit Dosen, die das Vierfache der in Deutschland gestatteten betragen. Lynch, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884, pag. 912. Deplots und Lichtheim 1880.
o — $C_6H_4\langle^{OH}_{OH}$	(Ortho-Dioxybenzol) **Brenzcatechin**	Schnell und steil zum Maximum ansteigende Antipyretica, welche in erhöhtem Masse die Wirksamkeit des Phenols und der Salicylsäure besitzen. Deswegen aber und wegen ihrer schweren Intoxicationserscheinungen praktisch nicht verwendbar. Lichtheim und Brieger.
m — $C_6H_4\langle^{OH}_{OH}$	(Meta-Dioxybenzol) **Resorcin**	
p — $C_6H_4\langle^{OH}_{OH}$	(Para-Dioxybenzol) **Hydrochinon**	
$C_6H_3\langle^{OH}_{C_3H_7}CH_3$	**Thymol**	Weniger giftig als die drei Dioxybenzole, auch sonst in seinem Verhalten homolog dem Phenol. Bälz 1876.

Von den aromatischen Carbonsäuren (siehe I. Klasse), sind bisher nur wenige auf ihre antipyretischen Eigenschaften hin untersucht worden. Die Resultate der wenigen untersuchten und zu dieser Klasse gehörigen Mittel lassen keinen deutlichen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und antipyretischer Wirkung innerhalb der Reihe der Carbonsäuren offenbar werden. Das wertvollste Antipyreticum aus dieser Reihe ist die Salicylsäure mit ihren Salzen, alle anderen bieten ihr gegenüber keine Vorzüge.

Auch die Anzahl der untersuchten Phenole (siehe II. Klasse) ist nur gering. Beim Vergleich der Resultate über die ausgeführten Untersuchungen aber zeigt sich, dass das Phenol und das ihm homologe Thymol, in denen beiden nur eine Hydroxylgruppe vorhanden ist, sich auch in ihren antipyretischen Eigenschaften homolog verhalten. Durch die Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe — gleichviel in Ortho-, Meta- oder Para-Stellung — wird eine bedeutend gesteigerte antipyretische Wirksamkeit gegenüber dem Phenol und Thymol hervorgerufen, gleichzeitig zeigen die Dioxybenzole dabei jedoch intensive giftige Eigenschaften.

Zur Prüfung des Chinolins und seiner Derivate (siehe III. Klasse) gaben die Resultate Veranlassung, welche man bei der Erforschung der Strukturfomel des Chinins erzielt hatte. Die Anzahl der untersuchten Chinoline ist jedoch noch so klein, dass es nicht möglich ist, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und antipyretischen Eigenschaften der Chinoline zu konstatieren. Hervorzuheben sind die Resultate Filehne's, dass unter den Chinolin-Derivaten nur eine Gruppe zur Prüfung an Menschen geeignet ist, weil sie sowohl frei von lokaler Einwirkung als auch energisch antipyretisch war, nämlich die am Stickstoff methylierten oder aethylierten Tetrahydrochinoline mit oder ohne Hydroxylgruppe. Der Eintritt einer solchen veranlasst ein schnelleres Eintreten und ein baldigeres, plötzlicheres Verschwinden der Wirkung.

III. Klasse: Derivate des Chinolin.

	**Chinolin**	Wirkt antipyretisch. Therapeutisch nicht verwendbar wegen seiner hochgradigen Giftigkeit. Donath, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1881, pag. 178 u. 1769. Loewy.
	Salzsaures Salz des Tetrahydroaethyl—α—oxychinolins **Kairin**	Wirkt antipyretisch, dabei gefährliche Nebenwirkungen. Verlangt bei Verordnung für jed. Patienten eine besonders individualisierte Dosierung. Bei zu grossen Dosen treten Veränderungen im Harn auf. Der Harn reduziert nach dem Kochen mit HCl Fehlingsche Lösung, weshalb v. Mering Paarung des Kairins mit Glykuronsäure annimmt. O. Fischer.
	p—Methoxytetrahyrochinolin **Thallinum**	Nur die Salze finden therapeutische Verwendung, und zwar besitzen sie neben antifebrilen Eigenschaften antiseptische u. gärungshemmende. Dabei ungünstige Beeinflussung der Nieren, der roten Blutkörperchen, des Nervensystems. Rüdiger, Ehrlich, Robin v. Jaksch.

Die Derivate des Anilins (siehe IV. Klasse), diese der Benzolreihe angehörige Körperklasse hat ihren Ausgangspunkt im Anilin. Das freie Anilin ist antipyretisch wirksam, doch wegen seiner giftigen Eigenschaften praktisch nicht verwendbar.

Durch Einführung von Säureradikalen ist nun eine grosse Anzahl von Aniliden dargestellt und auf ihre antipyretischen Eigenschaften hin untersucht worden. Man ging hierbei von dem Gedanken aus, schwerer lösliche Körper darzustellen, welche deshalb langsamer in die Blutbahn gelangen oder im Magen sich allmählich spalten, das Anilin nicht so plötzlich, als wenn es selbst gegeben wird, zur Resorption gelangen lassen. Durch die hierdurch erzielte grössere Verdünnung wird der abtötende Einfluss auf die roten Blutkörperchen herabgemindert. Die Resultate dieser Untersuchungen hatten wechselnden Erfolg.

Schon bei Einführung des Formyls (C O H), des Radikals der Ameisensäure, nehmen die giftigen Eigenschaften ab, beträchtlich geringer aber wurden sie bei Einführung des Acetyls (C O C H_3). Die antipyretischen Eigenschaften dieser Körper hatten dabei in der umgekehrten Richtung zugenommen, sodass das Acetanilid antipyretisch wirksamer aber weniger giftig als das Anilin ist.

Die Einführung eines aromatischen Säureradikals, wie das der Benzoë-, Salicyl-, Chinasäure u. s. w., schwächt die antipyretischen Eigenschaften wiederum in beträchtlicher Weise.

Wird Acetanilid am Stickstoff methyliert oder aethyliert, so erhalten wir derartig antipyretisch wenig wirksame Körper, dass sehr grosse Dosen gegeben werden müssen, die dann bei fiebernden Kranken wiederum eine Gefahr bedingen.

Führt man aber in gleicher Weise Carboxylhaltige Gruppen der Fettreihe ein, so erhält man antipyretisch vollständig unwirksame Körper, wie z. B. Formanilidoessigsäure.

IV. Klasse: Derivate des Anilins.

$C_6H_5NH_2$	Anilin	Anilin u. seine Salze antipyretisch wirksam. Ihrer Benutzung stehen vernichtende Wirkungen auf die roten Blutkörperchen entgegen. Herzl, Cahn u. Hepp, Starkow.
$C_6H_5 \cdot NHCOH$	Formanilid	Wirkt antipyretisch u. antineuralgisch, auf Schleimhäuten anaesthesierend. Dabei giftige Eigenschaften Neumann. Preisach. Penzoldt.
$C_6H_5 \cdot NH \cdot COCH_3$	Acetanilid **„Antifebrin“**	Zuverlässiges Antipyreticum u. Antineuralgicum. Nebenwirkung: Cyanose mit Auftreten von subnormalen Temperaturen u. Gefahr eines Collaps. Cahn u. Hepp. Faust. Dujardin-Beaumetz u. a.
$C_6H_5 \cdot NH \cdot COCH_2(OH)$	Oxyacetanilid (Glycolsäureanilid) **„lösl. Antifebrin“**	cf. unten.
$C_6H_5N\begin{cases}CH_3\\COCH_3\end{cases}$	Methylacetanilid **„Exalgin“**	Empfiehlt sich als Antipyreticum nicht, weil zu grosse u. damit bei fiebernden Kranken gefährliche Dosen gegeben werden müssen. Gutes Antineuralgicum. v. Hofmann. Dujardin-Beaumetz.
$C_6H_5 \cdot N\begin{cases}C_2H_5\\COCH_3\end{cases}$	Aethylacetanilid	Wirkt ebenso wie das Exalgin, schon in kleinen Dosen äusserst giftig. Cahn u. Hepp.
$C_6H_5N\begin{cases}CH_2COOH\\COH\end{cases}$	Formanilidoessigsäure	Vollständig unwirksam. Penzoldt

$C_6H_5 \cdot N \langle$ [illegible] $COCH_3$	Acetanilidoessigsäure	mus. Penzoldt.
$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2COCH_3$	Acetessiganilid. Acetessigsäureanilid	cf. unten.
$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$	Benzanilid	Wirkt nur $^1/_3$ so stark antipyretisch wie Acetanilid. v. Mering.
$C_6H_5 \cdot NH \cdot OC \rangle C_6H_4$ OH	Salicylanilid	Wirken selbst in grösseren Dosen nur äusserst gering antipyretisch. v. Mering.
$C_6H_5 \cdot NH\,[CO \cdot C_6H \cdot H_4 \cdot (OH)_4]$	Chinanilid	

Die Derivate des p-Amidophenol (siehe V. Klasse), diese gleichfalls der Benzolreihe angehörige Klasse nimmt ihren Ausgang vom p-Amidophenol. v. Mering hat darauf hingewiesen, dass in ihr das wirksame Prinzip das p—Amidophenol ist. Neben wenigen therapeutisch sich gut bewährenden Körpern dieser Klasse sind die meisten antipyretisch nicht verwendbar.

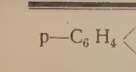
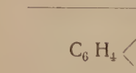
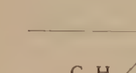
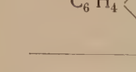
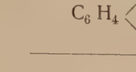
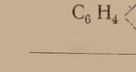
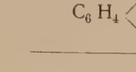
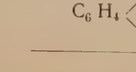
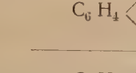
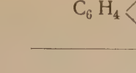
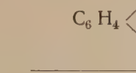
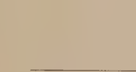
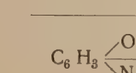
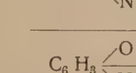
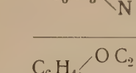
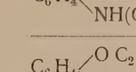
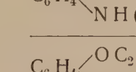
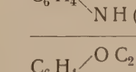
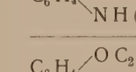
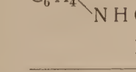
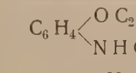
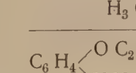
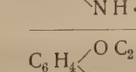
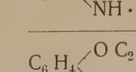
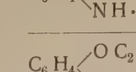
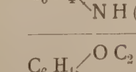
Das freie p—Amidophenol ist nicht verwendbar wegen zu schroffer Wirkung und giftiger Nebenwirkungen.

Die giftigen Nebenwirkungen verliert das p—Amidophenol in geringem Grade, wenn aliphatische Säureradikale eingeführt werden. Wenn nur ein Wasserstoff am Stickstoff ersetzt wird, so ist die Verminderung der giftigen Nebenwirkungen äusserst gering. Merklicher ist die Abnahme der Giftigkeit schon, wenn auch der Wasserstoff des Hydroxyls noch durch dieselbe Gruppe ersetzt wird.

Es sind dadurch dann noch andere Veränderungen am p—Amidophenol vorgenommen worden, dass das H des OH durch Alkoholradikale ersetzt wurde. So entstehen das p-Anisidin und das p-Phenetidin und ihre Derivate.

Während die geringe Anzahl der bisher untersuchten p-Anisidin-Derivate keine praktisch verwendbaren Antipyretica liefert, finden wir unter den Derivaten des p—Phenetidin einige wertvolle Fiebermittel. Wie unter den Anilinderivaten das Acetanilid, zeichnet sich hier das Acet—p—Phenetidin (Phenacetin) durch seine hervorragenden antipyretischen Eigenschaften bei geringer Nebenwirkung aus.

Bei Einführung anderer aliphatischer Säureradikale, wie Formyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl u. a. nimmt nur noch das Propionyl—p- Phenetidin, das sogenannte „Triphenin", eine bevorzugte Stellung ein. Das Triphenin ist ein gutes Antipyreticum und Antineuralgicum und hat dabei noch besondere schlaferzeugende Eigenschaften. Alle anderen besitzen allerdings auch antipyretische Eigenschaften, doch keine Vorzüge gegenüber dem Phenacetin und dem Triphenin.

	p—Amidophenol	Schroffe antipyretische Wirkungen mit Nebenwirkungen: Frostschauer, Cyanose etc. v. Mering.
	Acetyl—p—Amidophenol	Trotz prompter antifebriler u. antineuralgischer Wirkung medizinisch unbrauchbar wegen fast ebenso starker Giftwirkung wie beim p— Amidopheuol. v. Mering.
	Diacetyl— p—Amidophenol	Verminderte Nebenerscheinungen bei antifebriler u. antineuralgischer Wirksamkeit. Seiner Nebenwirkungen wegen steht es dem Phenacetin nach. v. Mering.
	Propionyl— p—Amidophenol	Besitzen alle antifebrile und antineuralgische Eigenschaften, ohne Vorzüge vor den Acetylverbindungen zu haben. v, Mering.
	Dipropionyl— p—Amidophenol	
	Butyryl— p—Amidophenol	
	Dibutyryl— p—Amidophenol	
	Acetylamidophenol- benzylaether	Antipyretisch unwirksam. Köhler (Aus v. Mering's Klinik)
	p—Anisidin	Wirkt antipyretisch, doch giftige Nebenwirkung.
	Acet—p—Anisidin **„Methacetin“**	Als Antipyreticum empfohlen, konnte sich nicht einbürgern, weil seine Nebenwirkungen unangenehmer sind als die des Phenacetin. Mahnert.
	p—Phenetidin	Wirkt antipyretisch, doch giftig, erzeugt Nephritis. Braatz u. Henck. In Form seines weinsauren, salzsauren u. salicylsauren Salzes wegen zu schroffer Wirkung als Antipyreticum nicht geeignet. v. Mering.
	Formyl—p—phenetidin	Reitzt bei Dosen, bei denen eine sichere antifebrile Wirkung zu erhoffen ist, heftig die Schleimhaut des Intestinaltractus.
	p—Acetphenetidin **„Phenacetin“**	Gutes Antipyreticum u. Antineuralgicum. Unschädlichstes aller Fiebermittel. Seine Nebenwirkungen sind an Zahl u. Bedeutung geringer als beim Antipyrin u. Antifebrin. Hinsberg u. Kast.
	Phenacetincarbonsäure **„Benzacetin“**	Wenig wirksam als Antipyreticum. Gutes Sedativum bei nervösen Erregungszuständen. Frank.
	Phenacetinsulfosäure	Sind unwirksam.
	p—Aethoxysuccanilsäure	Fast garnicht wirksam. v. Mering. Aaronsohn.
	p—Aethoxyphenylglycin	Unwirksam. v. Mering.
	Glycocoll—p—Phenetidin, Amidophenacetin, Phenocoll	Antipyretisch wirksam. Antirheumaticum, wo Salicylsäure kontraindiziert ist. v. Mering. Hertel u. a.
	Benzoyl—p—phenetidin	Wenig wirksam. Benzoyl —p—phenetidin $^1/_3$ so wirksam wie Phenacetin. Die beiden andern noch schwächer. v. Mering.
	Salicyl—p—phenetidin	
	Anisyl—p—phenetidin	
	Propionyl—p—Phenetidin **„Triphenin“**	Gutes Antipyreticum und Antineuralgicum ohne Nebenwirkungen. Dabei schlaferzeugende Wirkung. v. Mering. Gaude (Aus v. Merings Klinik).
	Butyryl—p— Phenetidin	Haben alle antipyretische Wirkungen, doch in ihrem Verhalten keine Vorzüge vor dem Triphenin. v. Mering.
	Isobutyryl—p –Phenetidin	
	Valeryl—p—Phenetidin. **„Sedatin“**	
	Lactyl - p—Phenetidid **„Lactophenin“**	Erheblich abgeschwächte antipyretische Eigenschaften gegenüber dem Triphenin. Deutsch (Aus v. Mering's Klinik)
	Acetessigaetherphenetidid	cf. unten.
	Glycerinsäurephenetidid	Antipyretische Wirkung im Vergleich zum Phenacetin erheblich verringert. Deutsch (Aus v. Merings Klinik).
	p—Toluolsulfosäure—p— phenetidid	Antipyretisch unwirksam. Köhler (Aus v. Merings Klinik).
	Phosphorsäure- triphenetidid	

In das p—Phenetidin eingeführte Säureradikale haben dieselbe Abschwächung zur Folge in antipyretischer Hinsicht wie bei den entsprechenden Anilinderivaten. Benzanilid ist z. B. $^1/_3$ so stark wie Acetanilid, Benzoyl—p—Phenetidin $^1/_3$ so stark wie Phenacetin.

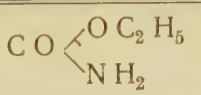
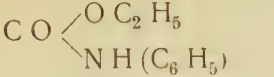
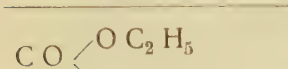
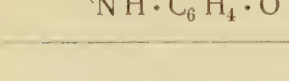
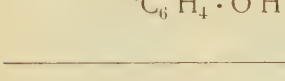
Die Versuche, das Phenacetin in lösliche Form zu bringen durch Überführung in Sulfo- und Carbonsäuren, sind gescheitert, da die Sulfo- und Carbonsäuren mit ihren Salzen antipyretisch unwirksam sind.

Die Klasse der Urethane (siehe VI. Klasse) ist von v. Mering physiologisch untersucht worden. v. Mering konnte bei allen antipyretische Wirksamkeit konstatieren und empfiehlt aus ihrer Mitte besonders zwei der Beobachtung des Arztes wert, das Thermodin und das Neurodin. Beide haben in ihrer chemischen Konstitution das gemeinsam, dass das H am Stickstoff durch andere Gruppen ersetzt worden ist. Nach von Mering hat dass Thermodin vor allem gute antipyretische Eigenschaften und er trägt keine Bedenken, das Thermodin als das geeignetste Fiebermittel des bisher dargestellten und geprüften Amidophenolderivate zu bezeichnen. — Das Neurodin wirkt nach v. Mering antipyretisch zuweilen etwas schroff. v. Mering misst dem Neurodin daher einen grösseren praktischen Wert seiner antineuralgischen Eigenschaften wegen bei, in welcher Beziehung es nach den Untersuchungen in v. Mering's Klinik gute Dienste geleistet hat.

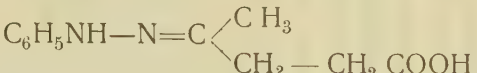
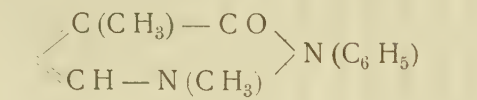
Das Phenylhydrazin (siehe VII. Klasse) zeigt antifebrile Wirkung in einigen seiner Verbindungen mit Aldehyden und Ketonen. Sie sind jedoch praktisch unverwendbar wegen der bei ihrer Anwendung leicht auftretenden Nebenerscheinungen. Das in diese Klasse einrangierte Antipyrin, ein hervorragendes Antipyreticum und Antineuralgicum, ist seiner Konstitution nach eigentlich nicht mehr als Derivat des Phenylhydrazins aufzufassen, sondern als ein Abkömmling des Pyrazolon.

Nachfolgend berichte ich über drei neue Präparate, welche mir Professor v. Mering zur Untersuchung übergab.

VI. Klasse: Urethane.

	Urethan	
	Phenylurethan **„Euphorine“**	Wirkt antipyretisch und antineuralgisch. Gutes Antirheumaticum bei akuter Polyarthritis. Ausserdem antiseptische u. adstringierende Eigenschaften. Giacosa. Köster.
	p—Oxyphenylurethan	Wirkt antipyretisch, doch zu schroff. v. Mering.
	p—Aethoxyphenyl-acetylurethan. Acetyl—p—Aethoxyphenyl-carbaminsäureaethylester **„Thermodin“**	Gutes Antipyreticum. v. Mering.
	Acetoxyphenylurethan Acetyl—p—oxyphenyl-carbaminsäureaethylester **„Neurodin“**	Gutes Antineuralgium. v. Mering. Hering (Aus v. Merings Klinik).

VII. Klasse: Phenylhydrazin—Derivate.

$C_6H_5NHNH_2$		Phenylhydrazin
	Phenylhydrazon der Lävulinsäure **„Antithermin“**	Bei 0,5 g nur geringfügige Temperaturerniedrigung, bei 1,0g bedrohliche Nebenerscheinungen. Drobner.
	Methylphenylhydrazon des Salicylaldehyds **„Agathin“**	Empfohlen als Antineuralgicum. Praktisch schwer verwendbar wegen seiner kumulativen Wirkung. Rosenbaum.
	Dimethylphenylpyrazolon **„Antipyrin“**	Gutes Antipyreticum und Antineuralgicum. Knorr, Crombie, Chouppe u. a.

I. Lösliches Antifebrin, Glycolsäureanilid, Oxyacetanilid.

$C_6H_5 \cdot NH \cdot COCH_2(OH)$

Wird von Professor Doebner dargestellt. Seine Darstellung geschieht durch Erhitzen von Glycolsäure oder Glycolid und Anilin bei 130° C. Glycolsäureanilid bildet lange Nadeln, welche bei 130° schmelzen und sich in 30 Teilen Wasser von 15° lösen.

II. Acetessiganilid, Acetessigsäureanilid.

$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COCH_3$

Wird dargestellt durch Erhitzen von Acetessigsäureaethylester und Anilin bei 120 150° C, schmilzt bei 85° C und ist schwer löslich in Wasser.

III. Acetessigaetherphenetidid.

$$C_6H_4 \begin{cases} OC_2H_5 \\ NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \end{cases}$$

schmilzt bei 95° C.

Die Resultate, welche mit obigen drei Präparaten am Krankenbette erzielt wurden, werden am besten illustriert durch die am Schlusse angehefteten Kurven 1—11. Die Kurven stammen zum Teil von Professor v. Mering aus dem Jahre 1897, der Rest ist auf Grund meiner Untersuchungen gefunden worden. Es wurden stets Dosen von 0,5 g angewendet und zum Vergleich 0,5 Phenacetin oder auch 0,4 Acetanilid verabreicht. Die Versuche wurden nur bei geeigneten Typhus- und Phthisisfällen angestellt.

Die Kurven zeigen uns, dass beim

löslichen Antifebrin

die Einführung des Hydroxyls in den Rest der Essigsäure beim Acetanilid keine wesentliche Verminderung der antipyretischen Wirksamkeit hervorgerufen hat. Dagegen ist beim Acetessiganilid zu konstatieren, dass im Vergleich zum Acetanilid das Anilid der Acetessigsäure beträchtlich an antipyretischer Wirksamkeit verloren hat.

Ebenso ist die antipyretische Wirksamkeit beim Acetessigaetherphenetidid im Vergleich zum Phenacetin bedeutend herabgesetzt.

Kommen wir nun zum Resultate unserer Untersuchungen, so müssen wir sagen, dass die antipyretischen Eigenschaften des Acetessiganilids und des Acetessigaetherphenetidids zu gering sind, um eine praktische Verwendung fordern zu können. Die Versuche mit dem löslichen Antifebrin (Oxyacetanilid) ergaben eine gute antipyretische Wirksamkeit, und zwar wirkt das lösliche Antifebrin nach den Vergleichskurven mindestens ebenso stark wie Phenacetin. Seine Einführung in unseren antipyretischen Arzneischatz wäre darum sicher sehr zu wünschen gewesen, vor allem da das Oxyacetanilid ausserdem noch den Vorzug der Löslichkeit besitzt. Leider zeigten sich bei den von mir angestellten Versuchen Nebenerscheinungen, die die praktische Verwendbarkeit des löslichen Antifebrins unmöglich machen.

Ich beobachtete nämlich bei allen Patienten — allerdings bei dem einen auffallend und bei dem andern weniger auffallend stark — nach der Verabreichung vom Acetessiganilid und noch stärker vom löslichen Antifebrin eine blaugraue Verfärbung der Conjunctiven, der Lippen, der Zunge und des Gaumens. Dass hierbei Cyanose nicht in Frage kommen konnte, bewies das stetige Wohlbefinden der Patienten trotz der bläulichen Färbung und der gleichzeitig dabei immer regelmässig kräftige und der Temperatur entsprechend frequente Puls. Besonders alarmierend wirkte ein Fall, wo ich einem Neurastheniker G. vormittags $^1/_2$ 10 Uhr 1,0 g lösliches Antifebrin verabreichte. Bereits eine Stunde nach der Verabreichung waren Conjunctiven, Lippen, Zunge und Gaumen des Patienten vollständig bläulich violett verfärbt. Gleichzeitig aber — wohl entsprechend der hier verabreichten grösseren Dosis — trat bei ihm die bläulich violette Verfärbung sehr stark auch an den Extremitäten, Nase und Ohren, auf. Auf Fingerdruck schwand die blaue Färbung nicht. Der

Patient fühlte sich dabei vollständig wohl, gab sogar an, dass die sonst im Epigastrium vorhanden Schmerzen verschwunden seien und hatte durchaus normal kräftigen, regelmässigen und normal frequenten Puls. Auffällig war in diesem Falle, wie lange die Verfärbung anhielt. Vormittags 1/2 11 Uhr schon beobachtet, war sie abends 10 Uhr noch in unveränderter Stärke vorhanden. Am nächsten Morgen um 8 Uhr konnten keine Spuren mehr von ihr beobachtet werden. Die Berücksichtigung aller dieser Umstände und die Durchforschung der hier in Frage kommenden Literatur liessen mich zu dem Schlusse kommen, dass ich es bei diesen Präparaten mit der Wirkung von in das Blut übergetretenen Anilinfarbstoffen zu thun hatte, welche Möglichkeit von Autoren wie Dehio und Dragendorff angenommen wird.

Interessant für die Möglichkeit einer Farbstoffbildung im Blute sind die Untersuchungsbefunde, die R. v. Engelhardt auf Grund von Tierversuchen gewonnen hat.

v. Engelhardt beantwortet die Frage, ob die livid-bläuliche Verfärbung der Zunge, des Gaumens u. s. w. bei der Anilinvergiftung nach Verabreichung von Anilin oder seinen Salzen durch Cyanose oder Farbstoffimprägnation bedingt sei dahin, dass beide Momente die auffallende Verfärbung bedingen.

Und zwar bringt der Befund des Blutes, der Organe und des Harns v. Engelhardt zu der Annahme, dass die Blaufärbung bei der Anilinvergiftung ausser durch Cyanose, der Folge der Dyspnoë, noch durch Farbenimprägnation bedingt sei. Es ist ihm nämlich gelungen, in jedem Blutstropfen, in Organen wie Leber und Milz und im Harn schwarzblaue Pigmentschollen mikroskopisch nachzuweisen, welches Moment ihn zu der Annahme veranlasste, dass es sich um eine Umwandlung des Anilin in Farbstoff handelt.

v. Engelhardt versuchte die Pigmentschollen zu lösen, was jedoch nicht ein einziges Lösungsmittel vermochte. Carbolsäure griff die Pigmentschollen nicht an, folglich hatte v. Engelhardt es nicht mit Indigo zu thun.

Unter den Anilinfarbstoffen ist das Anilinschwarz ein sehr widerstandsfähiger und in den meisten Lösungsmitteln unlöslicher Körper. v. Engelhardt stellte nun durch intensive Oxydation des salzsauren Anilin mit Kali chloricum und Kupferchlorür Anilinschwarz dar und fand mikroskopisch eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den synthetisch gebildeten Anilinkörpern und den im Organismus gebildeten Pigmentschollen. Die Unlöslichkeit der Pigmentschollen im Gegensatz zu dem synthetisch zusammengesetzten Anilinschwarz, das in concentrierter Schwefelsäure löslich war, versucht v. Engelhardt damit zu erklären, dass sich das Pigment im Organismus an organische Substanz geheftet hat und dadurch in einer festeren Verbindung vorlag, als die, die durch Synthese gewonnen war.

Wir dürfen die von v. Engelhardt nach Verabreichung von Anilin und seinen Salzen erhaltenen Befunde mit grosser Wahrscheinlichkeit und Berechtigung auf das Verhalten der von uns verwendeten Anilin-Derivate übertragen. In dieser Ansicht werden wir um so mehr bestärkt, als mit der bei Darreichung vom Oxyacetanilid und Acetessiganilid verbundenen Cyanose weder Kollapserscheinungen noch Dyspnoë zu beobachten waren.

Zum Schluss meiner Abhandlung sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Freiherr v. Mering für die Anregung zu der Arbeit und Herrn Privatdozent Dr. Winternitz für die mannigfache, liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

v. Mering, Beiträge zur Kenntnis der Antipyretica. Neurodin u. Thermodin, zwei neue Antipyretica. Therap. Monatshefte 1893.

Eulenburg, Realencyklopädie der gesamten Heilkunde.

Bunzel, Die künstlichen Fiebermittel 1898.

Buss, Über Wesen und Behandlung des Fiebers 1878.

Roderich v. Engelhardt, Beiträge zur Toxikologie des Anilin. Inaug.-Diss., Dorpat 1888.

Deutsch, Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Antipyretica. Inaug.-Diss. 1898.

Köhler, Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Antipyretica. Inaug.-Diss. 1898.

Hering, Über das Neurodin. Inaug.-Diss. 1895.

Gaude, Über die Wirkung des Triphenins. Inaug.-Diss. 1897.

Rabe, Die modernen Fiebertheorien 1894.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Albert Heinrich Walther Eckhardt, evang. Konfession, wurde geboren am 8. April 1878 zu Eisleben (Mansfelder Seekreis) als Sohn des Kgl. Seminarlehrers Carl Eckhardt und seiner Ehefrau, geb. Siesing. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Gymnasium zu Eisleben, wo er Ostern 1898 die Reifeprüfung bestand, um im folgenden Sommer-Semester 1898 das Studium der Medizin in Halle a. S. zu beginnen. Im Sommer-Semester 1901 setzte er sein Studium in Strassburg i. Els. fort, um im Winter-Semester 1901/1902 nach Halle a. S. zurückzukehren. April 1903 beendigte er die medizinische Staatsprüfung. Am 9. Juli 1903 bestand er das Examen rigorosum. Seit 1. Mai 1903 ist er Volontärarzt in der Kgl. medizinischen Universitätsklinik.

Er hörte die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

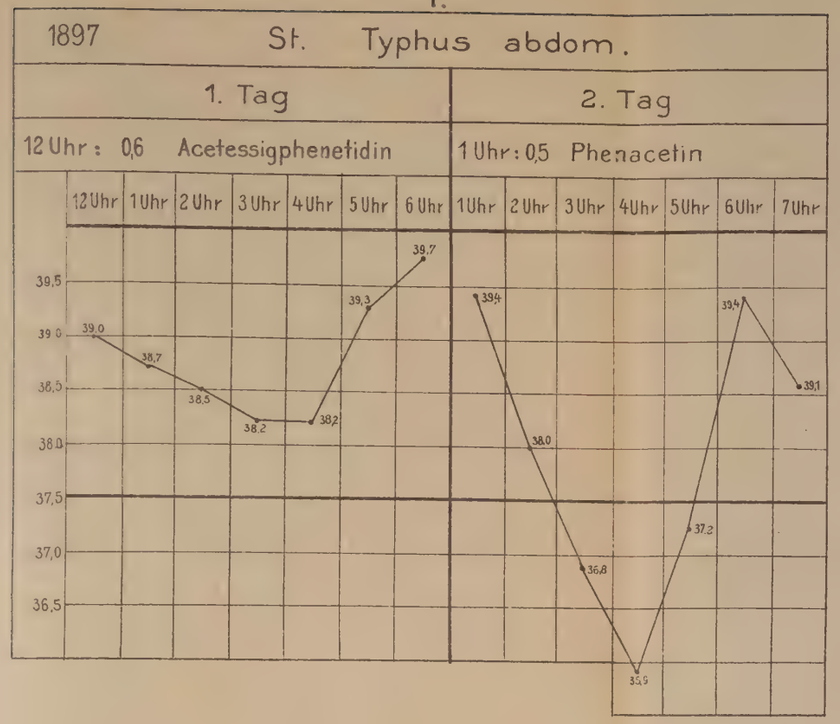
In Halle:

Bernstein, v. Bramann, Bumm, Dorn, Eberth, Eisler, Fehling, Fraenkel, Franz, Frese, Grenacher, Harnack, Heilbronner, Hitzig, Klebs, Kromayer, Leser, Frhr. v. Mering, Nebelthau, Oberst, Pott, Roux, Schieck, Seeligmüller, Schmidt-Rimpler, Vahlen, Volhard, Weber, Winternitz.

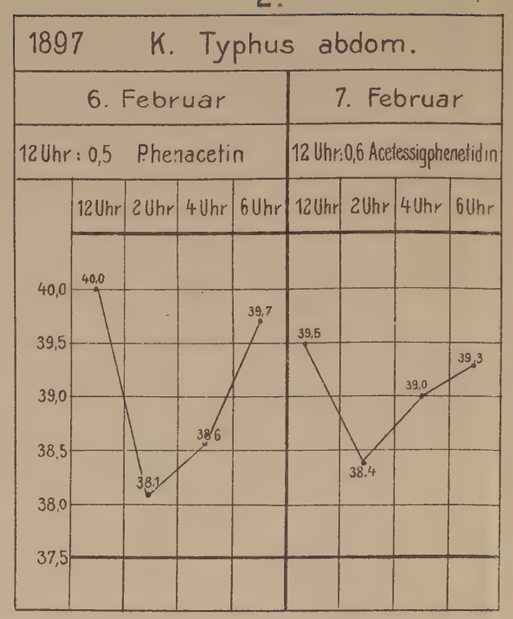
In Strassburg:

Bayer, Fehling, H. Freund, Madelung, Naunyn, v. Recklinghausen.

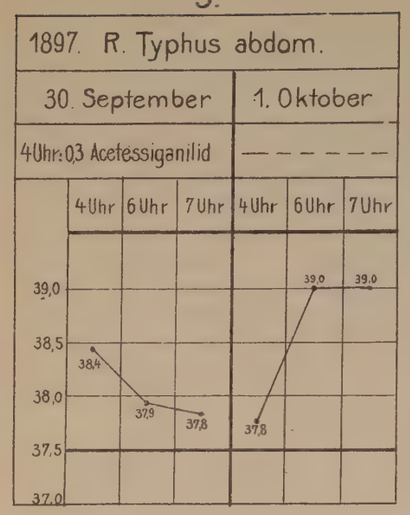
1.


1897 St. Typhus abdom.
1. Tag
2. Tag
12 Uhr: 0,6 Acetessigphenetidin
1 Uhr: 0,5 Phenacetin
12 Uhr 1 Uhr 2 Uhr 3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr
1 Uhr 2 Uhr 3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
36,5
39,0 38,7 38,5 38,2 38,2 39,3 39,7
39,4 38,0 36,8 35,9 37,2 39,4 39,1

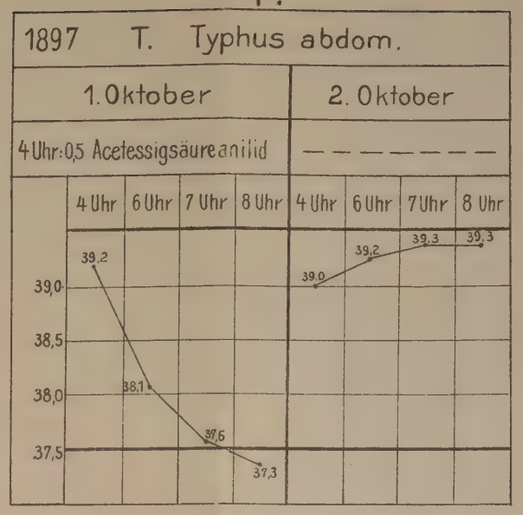
2.


1897 K. Typhus abdom.
6. Februar
7. Februar
12 Uhr: 0,5 Phenacetin
12 Uhr: 0,6 Acetessigphenetidin
12 Uhr 2 Uhr 4 Uhr 6 Uhr
12 Uhr 2 Uhr 4 Uhr 6 Uhr
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
40,0 38,1 38,6 39,7
39,5 38,4 39,0 39,3

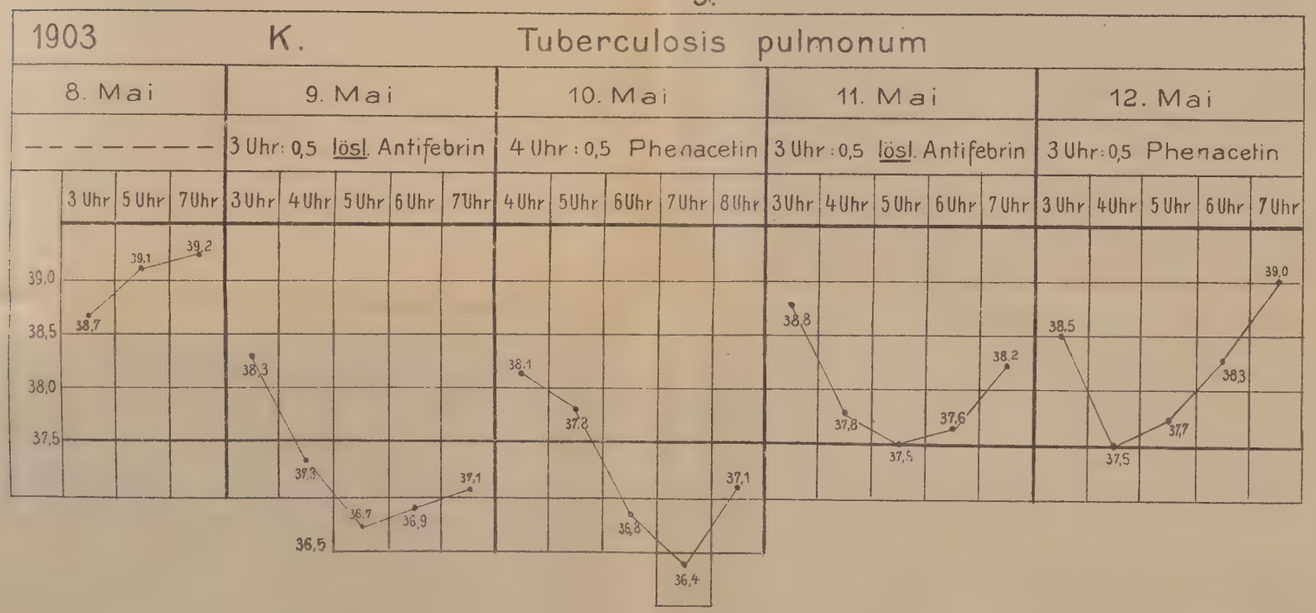
3.


1897. R. Typhus abdom.
30. September
1. Oktober
4 Uhr: 0,3 Acetessiganilid
4 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
4 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
38,4 37,9 37,8
37,8 39,0 39,0

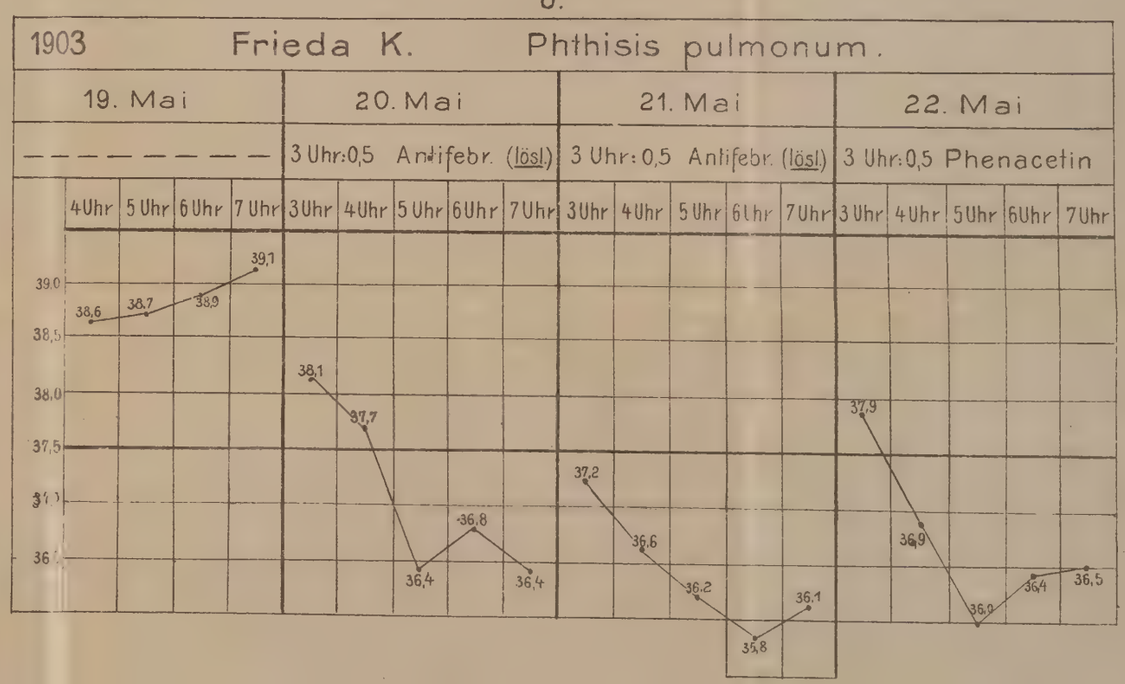
4.


1897 T. Typhus abdom.
1. Oktober
2. Oktober
4 Uhr: 0,5 Acetessigsäureanilid
4 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
4 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
39,0
38,5
38,0
37,5
39,2 38,1 37,6 37,3
39,0 39,2 39,3 39,3

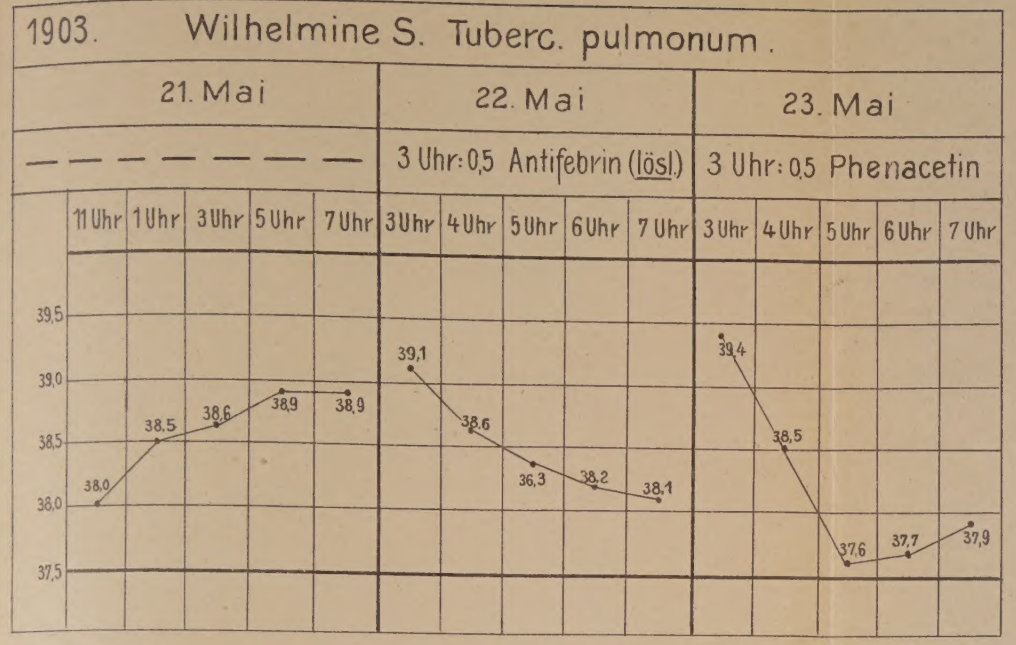
5.


1903 K. Tuberculosis pulmonum
8. Mai
9. Mai
10. Mai
11. Mai
12. Mai
3 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
4 Uhr: 0,5 Phenacetin
3 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
3 Uhr: 0,5 Phenacetin
3 Uhr 5 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,0
38,5
38,0
37,5
36,5
38,7 39,1 39,2
38,3 37,3 36,7 36,9 37,1
38,1 37,3 35,8 36,4 37,1
38,8 37,8 37,5 37,6 38,2
38,5 37,5 37,7 38,3 39,0

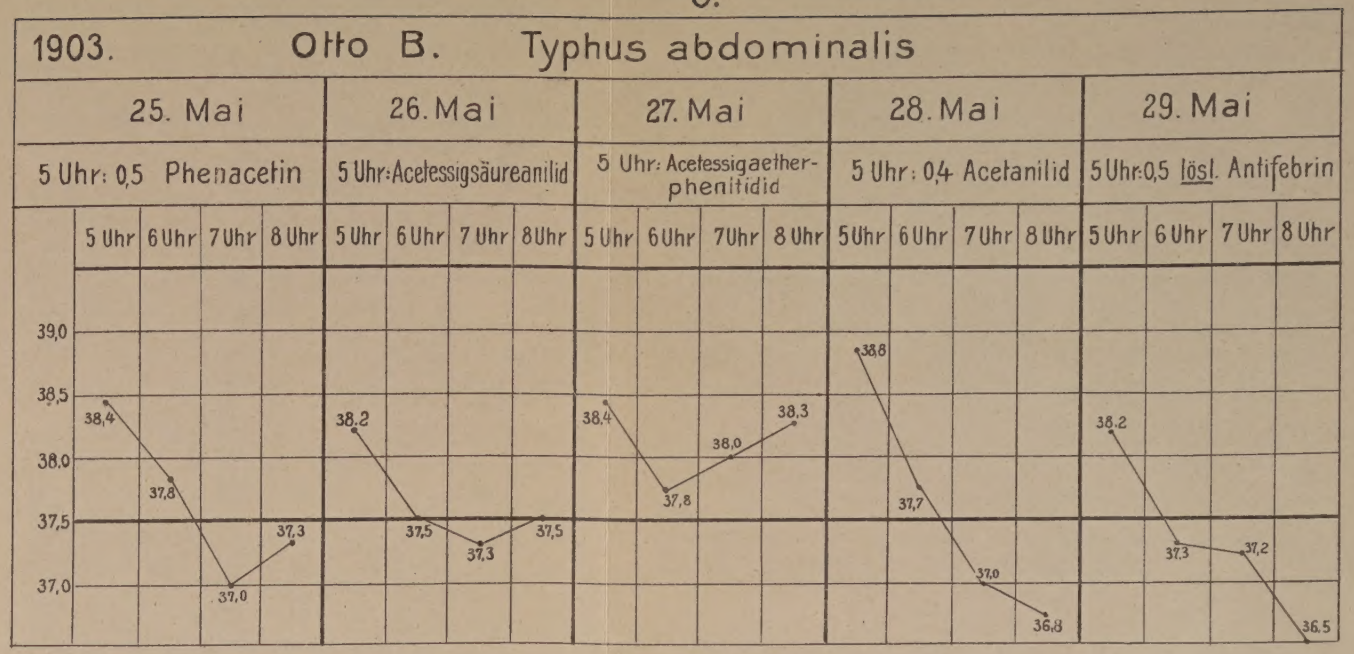
6.


1903 Frieda K. Phthisis pulmonum.
19. Mai
20. Mai
21. Mai
22. Mai
3 Uhr: 0,5 Antifebr. (lösl.)
3 Uhr: 0,5 Antifebr. (lösl.)
3 Uhr: 0,5 Phenacetin
4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,0
38,5
38,0
37,5
38,6 38,7 38,9 39,1
38,1 37,7 36,4 36,8 36,4
37,2 36,6 36,2 35,8 36,1
37,9 36,9 35,9 36,4 36,5

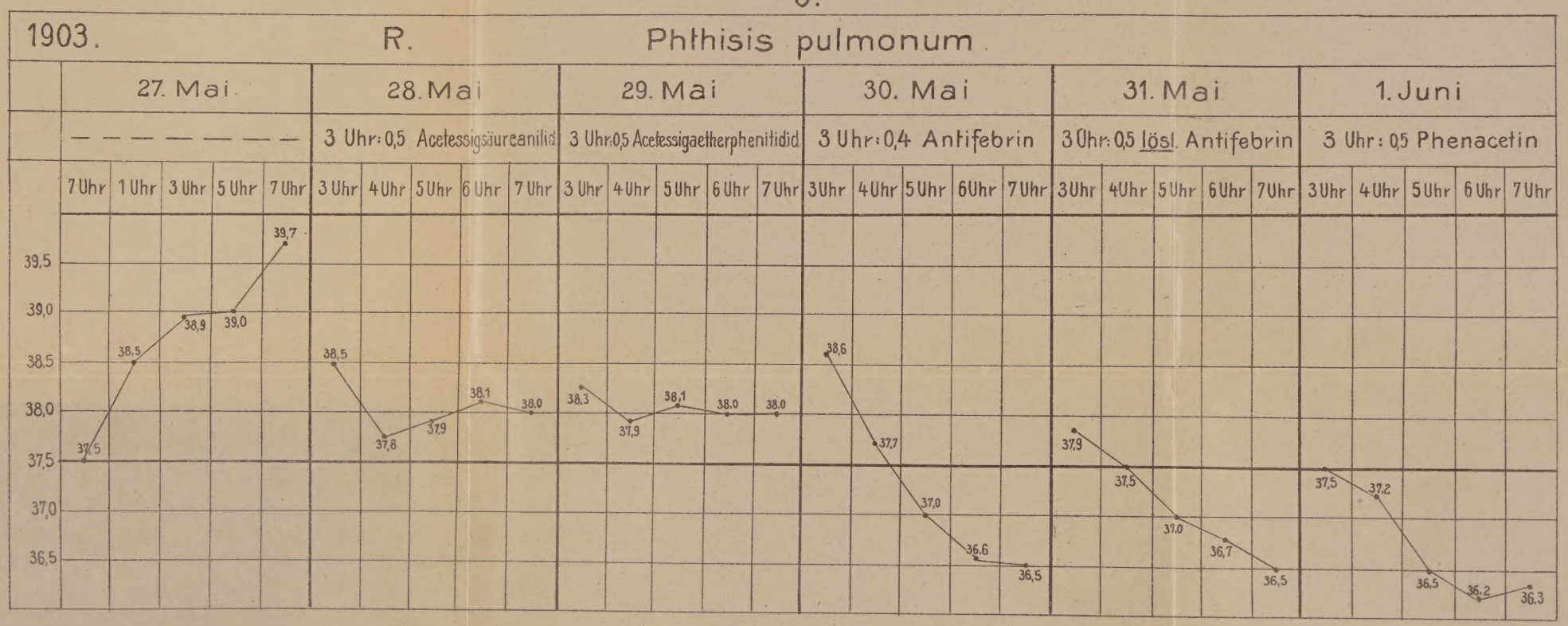
7.

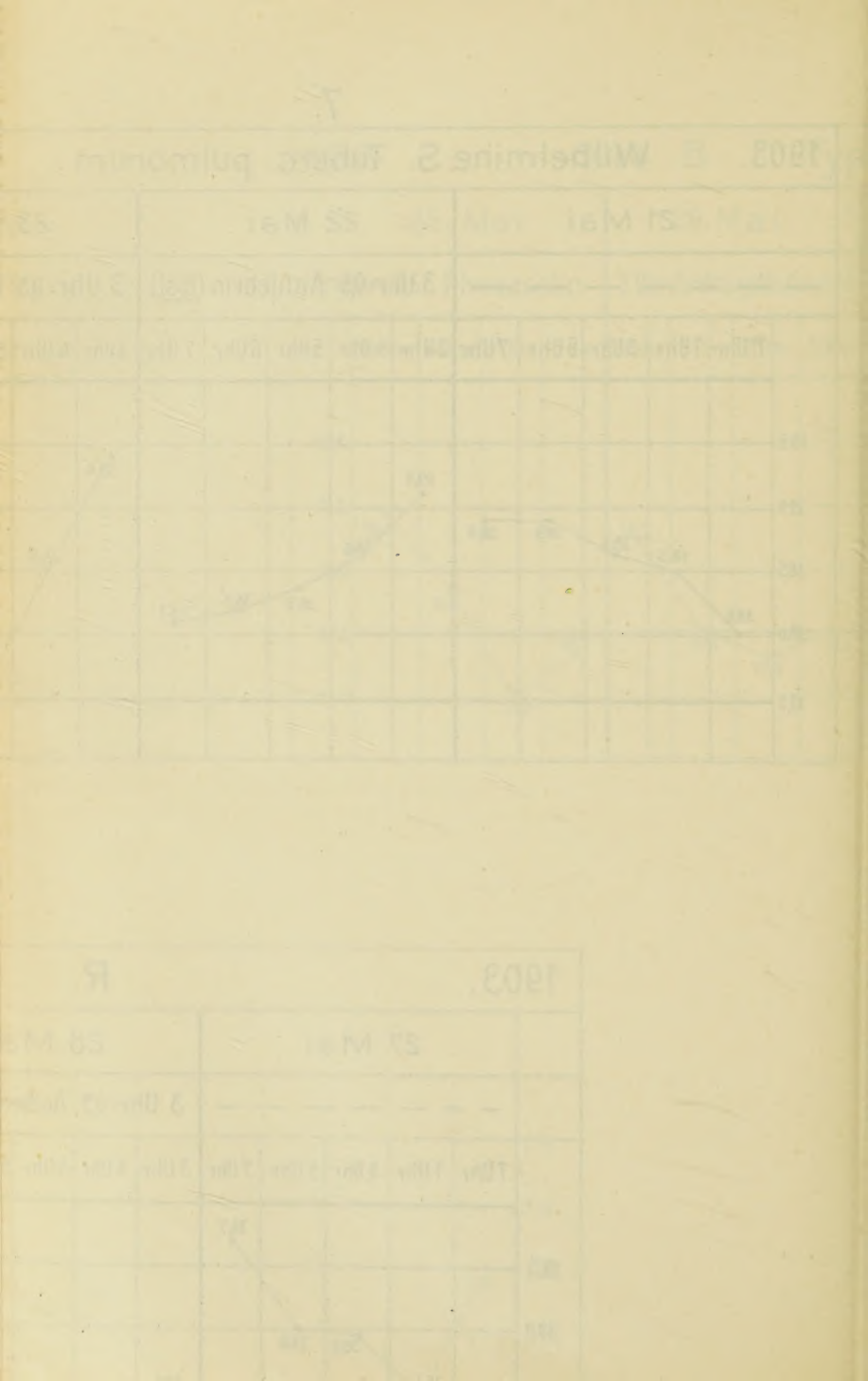

1903. Wilhelmine S. Tuberc. pulmonum.
21. Mai
22. Mai
23. Mai
3 Uhr: 0,5 Antifebrin (lösl.)
3 Uhr: 0,5 Phenacetin
11 Uhr 1 Uhr 3 Uhr 5 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
38,0 38,5 38,6 38,9 38,9
39,1 38,6 36,3 38,2 38,1
39,4 38,5 37,6 37,7 37,9

8.

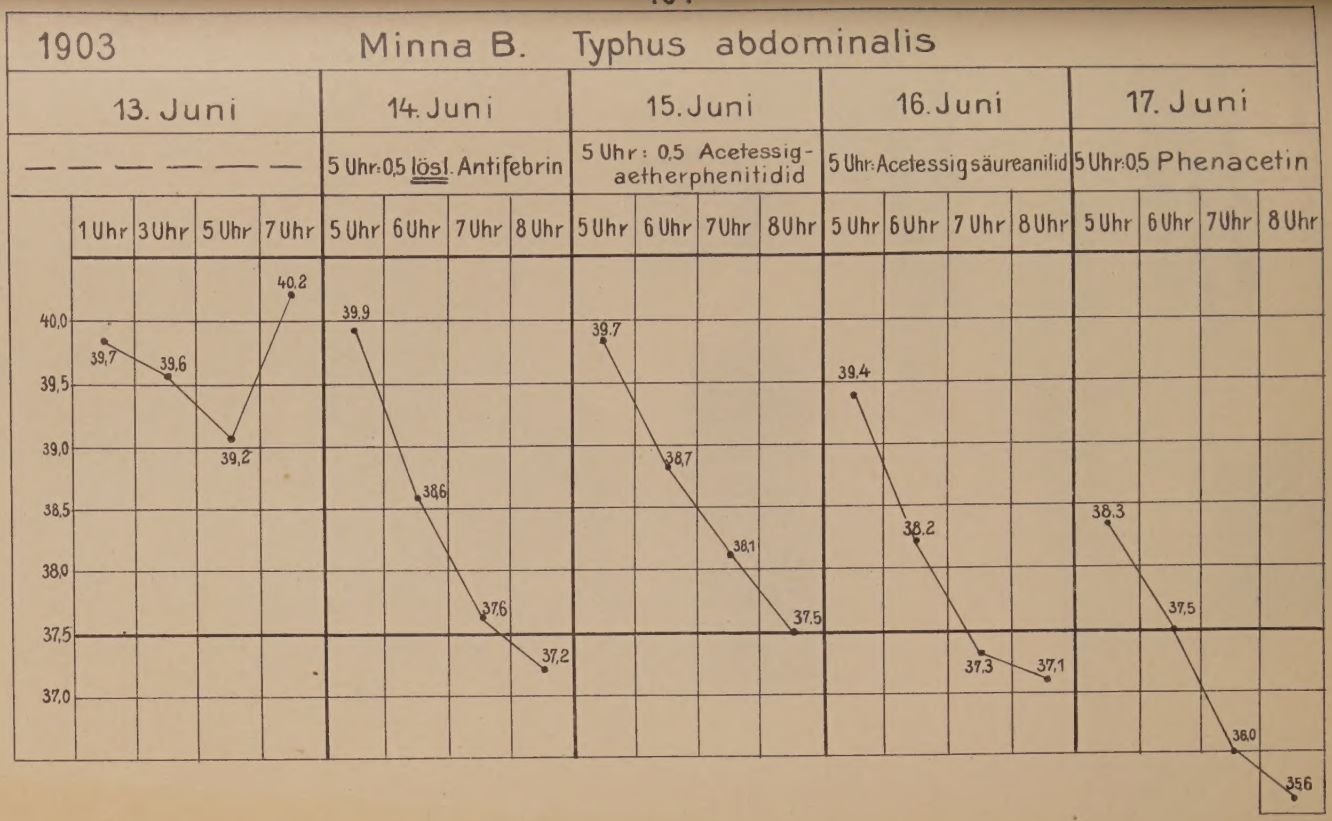

1903. Otto B. Typhus abdominalis
25. Mai
26. Mai
27. Mai
28. Mai
29. Mai
5 Uhr: 0,5 Phenacetin
5 Uhr: Acetessigsäureanilid
5 Uhr: Acetessigaether-phenitidid
5 Uhr: 0,4 Acetanilid
5 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
38,4 37,8 37,0 37,3
38,2 37,5 37,3 37,5
38,4 37,8 38,0 38,3
38,8 37,7 37,0 36,8
38,2 37,3 37,2 36,5

9.

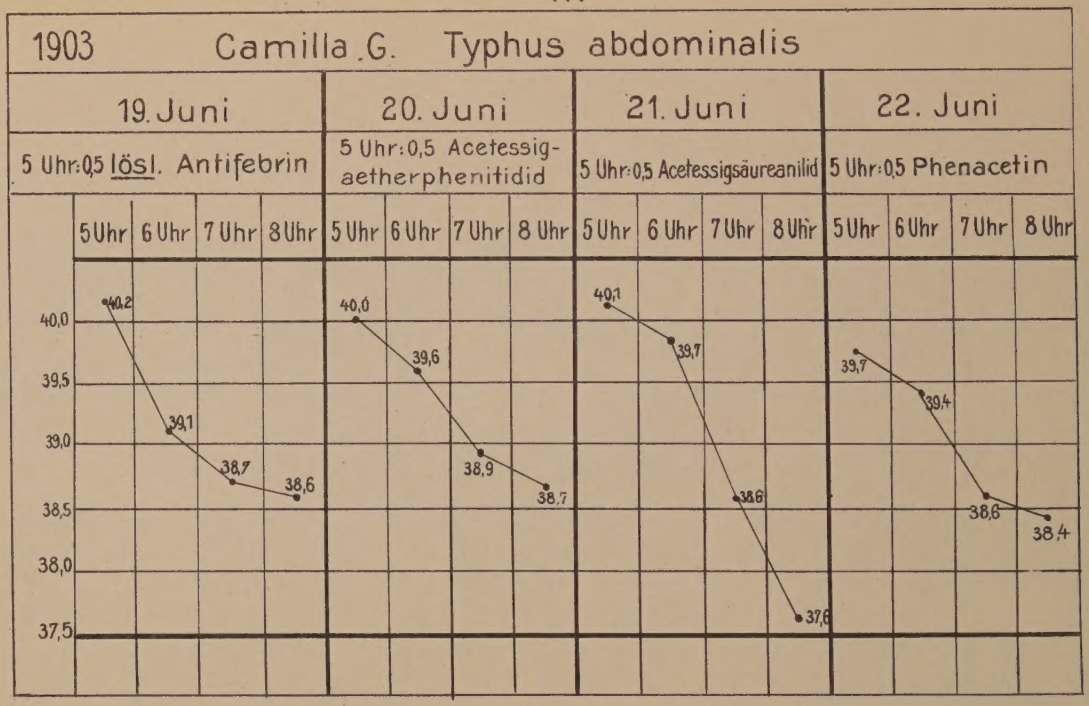

1903. R. Phthisis pulmonum.
27. Mai
28. Mai
29. Mai
30. Mai
31. Mai
1. Juni
3 Uhr: 0,5 Acetessigsäureanilid
3 Uhr: 0,5 Acetessigaetherphenitidid
3 Uhr: 0,4 Antifebrin
3 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
3 Uhr: 0,5 Phenacetin
7 Uhr 1 Uhr 3 Uhr 5 Uhr 7 Uhr
3 Uhr 4 Uhr 5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
36,5
37,5 38,5 38,9 39,0 39,7
38,5 37,8 37,9 38,1 38,0
38,3 37,9 38,1 38,0 38,0
38,6 37,7 37,0 36,6 36,5
37,9 37,5 37,0 36,7 36,5
37,5 37,2 36,5 36,2 36,3



10.


1903
Minna B. Typhus abdominalis
13. Juni
14. Juni
15. Juni
16. Juni
17. Juni
— — — — — —
5 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
5 Uhr: 0,5 Acetessig-aetherphenitidid
5 Uhr: Acetessigsäureanilid
5 Uhr: 0,5 Phenacetin
1 Uhr 3 Uhr 5 Uhr 7 Uhr
5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
37,0
39,7 39,6 39,2 40,2
39,9 38,6 37,6 37,2
39,7 38,7 38,1 37,5
39,4 38,2 37,3 37,1
38,3 37,5 36,0 35,6

11.


1903
Camilla G. Typhus abdominalis
19. Juni
20. Juni
21. Juni
22. Juni
5 Uhr: 0,5 lösl. Antifebrin
5 Uhr: 0,5 Acetessig-aetherphenitidid
5 Uhr: 0,5 Acetessigsäureanilid
5 Uhr: 0,5 Phenacetin
5 Uhr 6 Uhr 7 Uhr 8 Uhr
40,0
39,5
39,0
38,5
38,0
37,5
40,2 39,1 38,7 38,6
40,0 39,6 38,9 38,7
40,1 39,7 38,6 37,6
39,7 39,4 38,6 38,4